Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Göttingen
Direktor: Prof. Dr. H. Straub †

Über das Auftreten von Normoblasten im peripheren Blut nach subkutaner Tusche- oder Schellackinjektion

---

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt
am 13. Februar 1939
von

Marie Luise Becker
aus Göttingen

GÖTTINGEN 1939

BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Prof. Dr. Krantz
Berichterstatter: Doz. Dr. med. habil. H. J. Wolf
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Gg. B. Gruber

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Mai 1939

Wir sind heute in der Lage, bei Blutkrankheiten eine Sternalpunktion vorzunehmen und uns so einen Einblick in die noch sehr unklaren Verhältnisse im Knochenmark auch am Lebenden zu verschaffen. Wenn wir uns auch dadurch ein mehr oder weniger deutliches Bild von der Zusammensetzung und Art der zelligen Bestandteile machen können, so bleiben trotzdem die physiologischen Vorgänge im Knochenmark, die Art und Weise seiner Tätigkeit, noch weitgehend ungeklärt.

In diesem Zusammenhang ist eine der wesentlichen Fragen die, welche erstaunliche Einrichtung im Organismus es möglich macht, daß die sogenannten unreifen Blutzellen, die also physiologisch nicht im Blutstrom erscheinen, bis zur Reife im Knochenmark zurückgehalten werden; daneben erhebt sich die Frage, welche Ursache in vielen Krankheitsfällen unreife Zellen ins Blut übertreten läßt.

Ein Teilgebiet dieses Fragenkomplexes ist das in den meisten Fällen ungeklärte Auftreten der Normoblasten im peripheren Blutstrom, und hierzu soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag liefern.

Normoblasten sind die kernhaltigen Vorstufen der roten Blutkörperchen und finden sich normalerweise im roten Knochenmark. Ihre Größe beträgt 6—9 μ, gelegentlich auch bis 12 μ im Durchmesser. Sie enthalten reichlich Hämoglobin, das Protoplasma erscheint meist polychromatisch und verhält sich — namentlich bei jüngeren Zellen — oft stark basophil. Der Zellkern ist meist rund, von wechselnder Größe und läßt deutlich eine grobbalkige Chromatinstruktur erkennen. Bei den älteren Formen wird der Kern pyknotisch, klein und erscheint homogen. Jugendliche Formen der Normoblasten werden als Makroblasten bezeichnet. Diese sind etwas größer als die Normoblasten, ihr Protoplasma ist besonders stark basophil, ihr Kern ist größer und lockerer im Aufbau. Bei sehr unreifen Zellen färbt sich das Protoplasma — bei der gewöhnlichen kombinierten, panchromatischen Färbung — rein blau, der Kern ist noch größer, seine Struktur zarter. Solche Formen, die man jedoch selten antrifft, werden Proerythroblasten genannt.

Im postfoetalen Leben finden sich die kernhaltigen roten Blutkörperchen, wie Naegeli feststellt, bei Menschen und Säugetieren ausschließlich im roten Knochenmark; sie kommen im strömenden Blut normalerweise nicht vor. Beim Kaninchen wird zwar hin und wieder auch normalerweise ein Normoblast im Blut angetroffen. Man findet gelegentlich bei dem einen oder anderen Tier im Blutausstrich einen Normoblasten auf etwa 200—600 Leukozyten, aber im allgemeinen ist doch das strömende Blut praktisch frei von Normoblasten.

Klieneberger stellte fest, daß bei Kaninchen in der Milz Normoblasten zu finden sind, und zwar mehr, als dem Gehalt des Blutes entsprechen würde.

Das ist verständlich, wenn man bedenkt, daß die Milz ein Speicherorgan für die Erythrozyten darstellt und daher auch die vereinzelt vorkommenden Normoblasten hier relativ gehäuft erscheinen. Jedoch wird ihr Auftreten auch in der Milz von Klieneberger als sehr spärlich bezeichnet. Auf jeden Fall ist dieses gelegentliche Erscheinen von einzelnen Normoblasten für die nachfolgenden Untersuchungen nicht von Bedeutung.

Festzuhalten ist, daß die Normoblasten normalerweise im roten Knochenmark anzutreffen sind, und daß ihr Auftreten im strömenden Blut stets als pathologisch zu werten ist.

Nach Naegeli finden wir im Blut Normoblasten bei den verschiedensten Erkrankungen, z. B. bei sekundären und hämolytischen Anämien, bei Perniciosa, Kinderanämie, Chlorose und Anaemia pseudoleucaemica infantum, vereinzelt bei einer Reihe von Infektionskrankheiten, dann bei Sepsis, Leukämie, Polycythämia vera, Knochenmarkskarzinose sowie bei vielen durch chemische Gifte hervorgerufenen Anämien.

Als Ursache für das Erscheinen der Normoblasten im Blutstrom bei den verschiedenen Erkrankungen ergeben sich nach Naegeli folgende M ö g l i c h k e i t e n :

1. Funktionelle Mehrleistung des Knochenmarks,
2. Unfähigkeit des Knochenmarks, unreife Elemente festzuhalten, oder eine noch ungeklärte Hyperaktivität des Marks, bei der dauernd unreife Zellen ausgeworfen werden,
3. Toxisch-chemische Reize durch bakterielle Toxine oder die eigentlichen sogen. Blutgifte,
4. Einwirkung maligner Tumoren im Knochenmark.

Auf diese vier Möglichkeiten soll an dieser Stelle noch etwas näher eingegangen werden.

Um eine „f u n k t i o n e l l e M e h r l e i s t u n g“ handelt es sich bei den sogen. hyperregeneratorischen Zuständen, die wir bei den verschiedensten Anämien finden. In diesen Fällen ist das Knochenmark derartig darauf bedacht, den entstandenen Mangel auszugleichen, daß es eine Reihe von Normoblasten gar nicht erst zur Ausreifung kommen läßt, sondern mit den reifen Erythrozyten ins Blut wirft. Meist werden die Normoblasten schubweise ins periphere Blut ausgeschwemmt; man bezeichnet diese meist nur kurze Zeit dauernden Schübe, wenn sie besonders hochgradig sind, nach Naegeli als „B l u t k r i s e n“. Diese sind besonders ausgesprochen, wenn „bei schweren Anämien Besserung eintritt“.

Normoblastenausschwemmung finden wir bei allen stärker ausgeprägten sekundären Anämien. Besonders eindrucksvoll ist dieser Vorgang bei der posthämorrhagischen Anämie, bei der etwa am

2.—3. Tag eine Blutkrise zu erwarten ist (Naegeli). Auch bei der Perniciösen Anämie sind Normoblasten zu finden, vor allem bei Remissionen, jedoch treten sie meist nur in geringer Zahl auf.

Dagegen kommt die starke Regeneration besonders deutlich bei den Kinderanämien zum Ausdruck. Naturgemäß ist bei Kindern das Knochenmark im allgemeinen besonders reaktionsfähig und läßt seine intensive Tätigkeit an der Auswerfung von Normoblasten ins strömende Blut erkennen.

Ebenfalls finden sich bei der konstitutionellen und bei der erworbenen hämolytischen Anämie in den Stadien stärkerer Regeneration zeitweilig massenhaft Normoblasten im Blut.

Schließlich treten auch bei der Chlorose, jedenfalls wenn eine deutlich ausgeprägte Anämie vorhanden ist, fast immer Normoblasten auf. Bei Einsetzen der Eisentherapie kann ihre Zahl, wie Bürger beschreibt, erheblich ansteigen, doch werden keine so hohen Werte wie bei den oben beschriebenen Blutkrisen erreicht.

Als zweite mögliche Ursache für eine Normoblastenausschwemmung nannten wir die Unfähigkeit des Knochenmarks, unreife Elemente festzuhalten. Dieser Zustand kann einmal in der Agone eintreten; man findet also in diesem Fall Normoblasten im Blut.

Außerdem nimmt Naegeli vor allem bei der Anaemia pseudoleucaemica infantum ein derartiges Versagen des Knochenmarks an. Bei dieser Erkrankung trifft man besonders zahlreiche Normoblasten und Makroblasten im Blut an. Naegeli erklärt dies als eine besondere Reaktionsform der Erythropoese auf Anämie, die dem frühen Kindesalter entspricht und gewissermaßen einen „Rückschlag in spätembryonale Wege" der Blutbildung darstellt. So könnte man diese Erscheinung als eine besonders starke „biologische Reaktion" deuten. Jedenfalls ist das Knochenmark hier nicht imstande, die unreifen Zellen festzuhalten.

In diese Gruppe können wir auch viele Leukämien rechnen, bei denen häufig neben den unreifen Leukozyten auch zahlreiche Normoblasten auftreten. Die Einordnung der Leukämie an dieser Stelle geschieht natürlich mit einer gewissen Willkür, denn das Wesen der Leukämien ist bis jetzt noch nicht befriedigend geklärt, und wir wissen nicht, warum das Knochenmark sich erstens in einer pathologisch erhöhten Tätigkeit befindet, und warum es zweitens die unreifen Zellen in so starkem Maße ins Blut übertreten läßt.

Ganz entsprechend — auf die Erythropoese übertragen — verhält es sich mit der Polycythaemia vera, bei der nach Naegeli ebenfalls recht häufig Normoblasten im Blut anzutreffen sind.

Eine dritte Ursache für Normoblastenausschwemmung können toxisch-chemische Knochenmarksreize bilden. Manche bakteriellen Toxine wirken besonders in diesem Sinn. So treten bei einer Reihe von Infektionskrankheiten Normoblasten auf und zwar gleich im Beginn, noch bevor es zu einer toxisch bedingten sekundären Anämie gekommen ist, die auch das Erscheinen von Normoblasten bedingen kann.

Das bekannteste Beispiel bietet die Malaria, bei der es, wie Türk beschreibt, auch schon in leichten Fällen zum Auftreten von Normoblasten kommt, und zwar regelmäßig während des Schüttelfrostes, also zu dem Zeitpunkt, in dem die Toxine in besonderer Menge im Körper kreisen. Man findet Normoblasten auch bei verschiedenen anderen Infektionskrankheiten, z. B. fast stets bei Variola, besonders in schweren Fällen, sowie vereinzelt bei Scharlach und croupöser Pneumonie.

Es ist klar, daß bei vielen Infektionskrankheiten, die eine stark toxische Wirkung haben, eine oft beträchtliche sekundäre Anämie entsteht, so daß im Verlauf der Krankheit die Normoblasten sowohl infolge direkter toxischer Schädigung des Knochenmarks als auch infolge hyperregeneratorischer Maßnahmen auf die Anämie hin auftreten können. Es gibt hier also zwei mögliche Ursachen für eine Normoblastose, die jedoch miteinander in engem Zusammenhang stehen.

Es steht jedenfalls fest, daß bei jeder Infektionskrankheit Normoblasten auftreten können, sofern nur eine beträchtliche sekundäre Anämie besteht, daß aber in den obengenannten Fällen, vor allem bei der Malaria, schon von vornherein ohne Anämie Normoblasten zu finden sind. Es muß dies der Ausdruck dafür sein, daß eine Knochenmarksschranke, die die unreifen Zellen zurückhält, durch die Toxine auf irgendeine Weise geschädigt wird.

Außer den bakteriellen Giften verursacht noch eine zweite Gruppe von chemischen Stoffen auf ähnliche Weise das Auftreten von Normoblasten im strömenden Blut. Es sind dies die eigentlichen sogen. Blutgifte, von denen hier nur das Blei und das Nitrobenzol genannt werden sollen. Bei sehr vielen Blutgiftanämien, vor allem bei der höhergradigen Bleianämie, wird infolge der starken Knochenmarksschädigung eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Normoblasten im Blut gefunden.

Es kommt nun noch eine vierte Ursache für eine Auswerfung von Normoblasten in Frage, und zwar das Wachstum von malignen Tumoren im Knochenmark, insbesondere die Carzinose, um die es sich in fast allen solchen Fällen handelt.

Nach Türk werden die Normoblasten hierbei lediglich durch mechanische Verdrängung ins Blut getrieben, dadurch daß sich das Tumorgewebe im Knochenmark ausbreitet.

Nach Naegeli handelt es sich jedoch nicht um einen einfachen mechanischen Vorgang, sondern um die Folge eines lokalen Reizzustandes im Gebiete der Neubildung. Dieser Reiz kann sowohl mechanisch durch den Druck des Tumorgewebes als auch toxisch durch die vom Tumor ausgehenden Giftstoffe unterhalten werden. Naegeli nimmt an, daß es in den betroffenen Gebieten einmal durch den lokalisierten Reiz zu einer vermehrten Knochenmarkstätigkeit kommt, und daß zweitens diese Gebiete so geschädigt werden, daß sie nicht mehr imstande sind, die unreifen Zellen zurückzuhalten („Hyperaktivität und partielle Insuffizienz, unreife Elemente zurückzuhalten").

Naegeli sieht also in dem gehäuften Auftreten von Normoblasten bei der Knochenmarkscarzinose „kein mechanisches, sondern ein biologisches Problem". Er hat z. B. beobachtet, daß diese Blutveränderungen nicht in allen Fällen zu finden sind, sondern daß dabei die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks eine Rolle spielt. Insbesondere hat er in jugendlicheren Fällen stärkere Reaktionen gesehen als bei älteren.

Es ist im übrigen nicht unwahrscheinlich, daß bei der Carzinose auch verschiedene der obengenannten Faktoren für die Normoblastose eine Rolle spielen.

Um noch einmal alle Möglichkeiten zusammenzufassen, stellen wir fest, daß Normoblasten ins strömende Blut gelangen

1. bei vermehrter Tätigkeit des Knochenmarks aus regeneratorischen Gründen,
2. bei Unfähigkeit des Knochenmarks, die Normoblasten festzuhalten,
3. bei toxischer Schädigung des Marks durch bakterielle oder chemische Gifte,
4. bei der Ausbreitung von malignen Tumoren im Knochenmark.

Bei diesem letzteren Punkt muß man daran denken, ob vielleicht vom Tumorgewebe bestimmte Reizstoffe ausgeschieden werden, die eine ähnliche Wirkung ausüben wie die Stoffe, deren Wirkung im folgenden untersucht wird.

In allen diesen Fällen kommen die Normoblasten selten in größeren Mengen vor, gewöhnlich überschreiten sie nicht die Zahl von 10, im Blutausstrich auf 100 Leukozyten gezählt. Ihre Ausschwemmung geschieht schubweise und sehr unregelmäßig. Wenn man von der

Blutkrise nach einer einfachen posthämorrhagischen Anämie absieht, läßt sich eine Gesetzmäßigkeit nicht erkennen. Diese Tatsachen mußten noch einmal betont werden, bevor auf unsere Versuche eingegangen wird.

Den Anlaß für die im folgenden beschriebenen Versuche gaben subkutane Tuscheinjektionen, die an Kaninchen zur Prüfung von Kohlespeicherungserscheinungen im Knochenmark vorgenommen wurden. Es stellte sich dabei heraus, daß im Anschluß an die Injektionen im Blut der Versuchstiere Normoblasten in großer Zahl auftraten. Dieser Erscheinung wurde nun mit weiteren Versuchen nachgegangen.

Schon 1927 hatte ein Amerikaner, Muller, eine derartige Beobachtung gemacht. Er hatte durch häufige intravenöse Tuschegaben bei Kaninchen zum Teil beträchtliche Normoblastosen erreicht, hatte dagegen bei subkutaner Anwendung keine bemerkenswerte Wirkung gefunden. Auf seine Ergebnisse und Folgerungen wird an anderer Stelle noch genauer eingegangen werden.

Methodik.

Bei unseren Untersuchungen gingen wir folgendermaßen vor: Wir verwendeten durchweg junge graue und schwarze, mittelschwere Kaninchen von 1,5—3,0 kg Körpergewicht. Eine besondere Ernährung gaben wir den Tieren nicht; sie erhielten das übliche Grünfutter, Steckrüben, Hafer, Brot und Milch.

Kontrolliert wurden im Verlauf der Versuche Hämoglobin, Erythrozyten, Erythrozytendurchmesser, Reticulozyten, Leukozyten und Differentialblutbild und damit die Normoblastenwerte. Das Hämoglobin wurde nach Sahli bestimmt, Erythrozyten und Leukozyten auf die übliche Weise in der Zählkammer ausgezählt. Zur Bestimmung des Erythrozytendurchmessers wurde der Bock'sche Apparat verwendet. Zur Zählung der Reticulozyten wurde auf einem Objektträger ein Tropfen Blut mit einem Tropfen Brillantkresylblau vermischt und ausgestrichen, der Ausstrich für 10—15 Minuten in eine feuchte Kammer gebracht und nach dem Trocknen mit May-Grünwald-Farbstoff gefärbt. Es wurde dann die Anzahl der Reticulozyten auf 1000 Erythrozyten bestimmt.

Zur Zählung des Differentialblutbildes wurde der Blutausstrich in der üblichen Weise mit May-Grünwald- und Giemsafarbstoff gefärbt. Bei der Auszählung wurde festgestellt, wie viele Normoblasten sich auf 100 Leukozyten im Ausstrich fanden. Aus der durch die Zählkammer ermittelten Zahl der gesamten kernhaltigen Zellen konnte so die absolute Normoblastenzahl im cmm berechnet werden.

Sämtliche Werte wurden vor Beginn des Versuches geprüft und dann, nach der Injektion, in Abständen von 1—3 Tagen kontrolliert. Der Blutausstrich wurde täglich untersucht; ebenso wurden die Leukozyten möglichst täglich gezählt, um zahlreiche absolute Normoblastenwerte zu gewinnen. Das

Blut wurde aus einer Ohrvene tropfenweise entnommen, Tageszeit und Nahrungsaufnahme der Tiere wurden bei der Entnahme nicht berücksichtigt.

Bei einigen Tieren wurde auch das Knochenmark untersucht. Zu diesem Zweck resezierten wir in Morphinnarkose (0,3—0,4 g Morphin subkutan) und Lokalanästhesie ein etwa 1 cm langes Stück einer Rippe. Dieses Stück wurde der Länge nach gespalten und die Schnittfläche vorsichtig auf Objektträger aufgetupft. Die so gewonnenen Präparate wurden wie ein Blutausstrich gefärbt. — Die Tiere überstanden den kleinen Eingriff sehr gut, die Wunde verheilte meist tadellos. Bei einigen Tieren wurde im Verlauf des Versuches mehrmals eine Rippenresektion vorgenommen, um eine genauere Kontrolle der Vorgänge im Knochenmark zu ermöglichen.

Für die Tusche-Injektionen verwendeten wir die gewöhnliche käufliche Pelikan-Ausziehtusche der Fa. Günther-Wagner, Hannover. Wir injizierten die Tusche ohne irgendeine besondere Zubereitung oder Verdünnung, und gaben sie in allen Fällen subkutan. Ein Teil der Tiere erhielt eine einmalige Dosis von 5 ccm, der andere Teil erhielt 4 Tage hintereinander je 5 ccm. In der den Injektionen folgenden Zeit wurde das Blut der Tiere in der beschriebenen Weise kontrolliert und zwar so lange, als sich im Blutausstrich Abweichungen von der Norm zeigten.

Ergebnisse.

Im ganzen bekamen 6 Tiere subkutane Tuscheinjektionen, 3 erhielten einmal 5 ccm, die 3 übrigen an vier aufeinanderfolgenden Tagen je 5 ccm, also insgesamt 20 ccm. Die Tusche wurde von den Tieren tadellos vertragen; nur bei einem Tier bildeten sich nach den Injektionen derbe, etwa walnußgroße Anschwellungen unter der Bauchhaut, die anscheinend nicht druckempfindlich waren und nach einigen Tagen wieder verschwanden. Es handelte sich nicht um Abszesse, sondern um Tuscheinfiltrationen in der Subcutis, wie sich bei der Inzision einer solchen Anschwellung herausstellte.

Wir beobachteten nun nach den subkutanen Tuscheeinspritzungen regelmäßig in einem gewissen zeitlichen Abstand das Auftreten von Normoblasten im peripheren Blutbild. Die Normoblastose erreichte eine meist bedeutende Höhe und war von verschieden langer Dauer. Die genauen Beobachtungen werden im folgenden mitgeteilt.

Als Beispiel soll der Versuch an Tier 16 (Kurve I) genau beschrieben werden. Das Tier erhielt an den ersten vier Versuchstagen je eine subkutane Injektion von 5 ccm Tusche. In diesem Falle zeigten sich die oben beschriebenen Schwellungen, die aber nach fünf Tagen wieder verschwanden und unseren Versuch nicht beeinträchtigten.

Schon am 5. Versuchstage traten neben 100 Leukozyten 10 Normoblasten auf. Wie aus der Kurve I zu ersehen ist, steigt ihre Zahl in den folgenden Tagen steil an bis zu einem Wert von 151 Normoblasten auf 100 Leukozyten am 13. Versuchstage, was einer Zahl von 10 000/cmm entspricht. In den nächsten zwei Tagen fällt die Kurve wieder steil ab, und in der Folgezeit schwankt die Normo-

blastenzahl zwischen 10 und 44 auf 100 Leukozyten oder 500 bis 3000/cmm, um am 33. Versuchstag ganz zu verschwinden. Nach den vier Tuscheinjektionen waren also vom 5.—32. Versuchstag Normoblasten im strömenden Blut vorhanden, die sehr häufig eine basophile Tüpfelung zeigten und zu einem kleinen Teil auch als Makroblasten erschienen.

Hämoglobin und Erythrozyten wiesen die für Kaninchen normalen Ausgangswerte von 59 % und 5,19 Mill. auf und zeigten im Verlauf des Versuchs nur geringe Schwankungen nach oben und unten, die für das Hämoglobin 5 %, für die Erythrozyten etwa 1 Mill. betrugen. Am Schluß des Versuches ergaben sich mit 52 % und 4,0 Mill. gegenüber den Ausgangszahlen leicht erniedrigte Werte.

Die Zahlen der Retikulozyten wiesen auch zur Zeit der stärksten Normoblastose keine bemerkenswerte Erhöhung auf, der höchste Wert betrug 44 auf 1000 Erythrozyten und kann beim Kaninchen noch als normal bezeichnet werden.

Der Erythrozytendurchmesser schwankte während der Beobachtungszeit zwischen 7,0 und 7,3 μ, er zeigte keine gesetzmäßige Veränderung.

Die Leukozyten, deren Ausgangswert 6300/cmm betrug, wiesen vom 6.—8. Tag einen Anstieg bis 18 000 auf, um dann wieder auf normale Werte abzufallen und auch während der starken Normoblastenausschwemmung die Zahl von 11 000 nicht mehr zu übersteigen. Es versteht sich, daß sich diese Zahlen nur auf die wirklichen Leukozyten beziehen; die absolute Normoblastenzahl wurde jeweils von der durch die Zählkammer ermittelten Anzahl der gesamten Kernhaltigen abgezogen und so die reine Leukozytenzahl festgestellt.

Am Differentialblutbild fiel folgendes auf: Während des anfänglichen Leukozytenanstieges waren verhältnismäßig viele Granulozyten vorhanden, vom 18. Tage an überwogen jedoch die Lymphozyten konstant über die Granulozyten, am ausgesprochensten am 30. Tage mit 4 % Granulierten gegen 96 % Lymphozyten. Im Verlauf des Versuches fand sich eine geringe Zunahme der basophil granulierten Leukozyten. Sonstige Veränderungen fielen am Differentialblutbild nicht auf.

Noch zwei andere Tiere (124 und 128) erhielten 4 mal 5 ccm Tusche subkutan injiziert. Beide Versuche hatten prinzipiell das gleiche Ergebnis wie oben, es wurden Normoblastosen bis zu 156 auf 100 Leukozyten oder 8800/cmm erreicht. Bei beiden Tieren wurde auch das Knochenmark untersucht, auf das Ergebnis wird noch an anderer Stelle eingegangen werden.

Bei weiteren Versuchen stellte sich heraus, daß kleinere Tuschegaben eine geringere Wirkung hatten. Von zwei Tieren, die nur einmal 5 ccm Tusche bekamen, zeigte das eine als Höchstwert 52 Normoblasten auf 100 Leukozyten am 4. Tag und hatte auch am 12. Tag noch Normoblasten im Ausstrich. Das andere Tier erreichte überhaupt nur einen Wert von 8 Normoblasten auf 100 Leukozyten am 7. Tag. In diesem Falle traten im Anschluß an die Injektion 7 Tage lang erhöhte Leukozytenwerte von 11—18 000 auf.

Überraschend war der Erfolg bei Tier 140 (Kurve II), das zu anderen Zwecken durch tägliche intravenöse Injektionen von Bleiazetat anämisch gemacht worden war. Durch eine einmalige subkutane Tuscheeinspritzung von 5 ccm kam es zu einer gewaltigen Normoblastenausschwemmung. Wie aus Kurve II zu ersehen ist, bestand bei dem Tier eine deutliche Bleianämie mit 37 % Hämoglobin und 3,3 Mill. Erythrozyten, bei der auch vor der Tuscheinjektion schon hin und wieder einzelne Normoblasten — bis zu 4 auf 100 Leukozyten — zu finden waren. Am 2. Tag nach der Injektion setzte jedoch ein steiler Anstieg der Normoblastenzahl ein, der am 4. Tag die Zahl von 264 auf 100 Leukozyten erreichte.

Bei diesem Tier war es infolge der sehr häufigen früheren Blutentnahmen und der täglichen intravenösen Spritzen nicht immer möglich, genügend Blut zur Untersuchung zu gewinnen, so daß man sich bezüglich der Leukozytenzahlen auf einige Stichproben beschränken mußte. Aus diesem Grunde fehlt uns leider für den Tag des prozentual höchsten Normoblastenwertes die absolute Zahl, doch betrug die Menge am folgenden Tag, als der Prozentwert wieder auf 160 abgesunken war, noch 20 670 Normoblasten im cmm.

Nach dieser ersten großen Ausschwemmung zeigt die Kurve noch 3 Gipfelpunkte von 202 am 7., 167 am 12. und 168 am 15. Versuchstage, die alle auf die einmalige Tuscheinjektion von 5 ccm zurückgeführt werden müssen.

Bei diesem Tier, das noch während des Tuscheversuches bis zum 16. Tag täglich 2,5 ccm Bleiazetatlösung intravenös bekam, waren erklärlicherweise die Reticulozyten und in geringerem Maße auch die Leukozyten dauernd erhöht. Eine Verschiebung des Differentialblutbildes wurde nicht beobachtet.

Als Ergebnis ist festzuhalten: Es wurde bei 6 Tieren durch subkutane Tuscheinjektion eine Normoblastose ausgelöst, die in einem Fall — allerdings unter besonderen Bedingungen — die Höhe von 264 Normoblasten auf 100 Leukozyten bzw. die absolute Zahl von 20 670 pro cmm erreichte und in den übrigen Fällen nicht ganz so hoch war.

Der Beginn der Normoblastenausschwemmung lag auf dem 3.—5. Versuchstag, also dem 2.—4. Tag nach der ersten Injektion. Der Höhepunkt war bei den Tieren mit 4 mal 5 ccm am 11.—13. Versuchstag, bei den Tieren mit einmal 5 ccm am 4.—7. Versuchstag erreicht. Die Dauer war wie auch das Ausmaß der Normoblastose sehr verschieden und schwankte zwischen 3 und 28 Tagen. Zu einem großen Teil zeigten die Normoblasten basophile Punktierung; auch Makroblasten waren in einem kleinen Prozentsatz vorhanden.

Sonst zeigten sich im Blutbild keine sehr wesentlichen Änderungen. Beim Hämoglobin ließ sich indes im Verlauf der Versuche ein geringer Abfall von 7—14 % erkennen, der jedoch erst nach der eigentlichen Normoblastenkrise in Erscheinung trat.

Die Erythrozytenzahlen wiesen keine gesetzmäßigen Veränderungen auf, teils blieben sie praktisch gleich, teils zeigten sie anfangs einen geringen Anstieg, um später wieder abzufallen, teils umgekehrt. Irgendwelche Schlüsse lassen sich jedenfalls — bei den wenigen bisher vorliegenden Werten — aus ihrem Verhalten nicht ziehen.

Nur bei einem Tier (128) fand sich während des Versuches ein Abfall des Hämoglobins von 65 auf 40 %, der Erythrozyten von 5,5 auf 3,4 Mill. in 11 Tagen. Bei diesem Tier wurden allerdings in der kurzen Zeit drei Rippenresektionen vorgenommen, die wohl für den Abfall mit verantwortlich gemacht werden müssen.

Die Reticulozyten zeigten im allgemeinen normale Werte, in zwei Fällen wurde mit 54 und 56 auf 1000 Erythrozyten die obere Grenze der Norm um ein Geringes überschritten. Bei dem bleianämischen Tier ergaben sich natürlich dauernd bedeutend erhöhte Werte.

Eine gesetzmäßige Veränderung des Erythrozytendurchmessers ließ sich nicht feststellen. Bei den täglichen geringen Schwankungen muß die für Kaninchen physiologische Anisocytose sowie die Fehlerbreite des Meßapparates in Betracht gezogen werden.

Die Leukozyten verhielten sich bei den einzelnen Tieren recht verschieden. Bei dem bleianämischen Tier waren sie von Anfang an erhöht, bei einem anderen Tier (37) zeigten sich vom Tage nach der Injektion an ebenfalls dauernd erhöhte Werte bis 18 400, bei Tier 16 kehrten sie nach anfänglichem Anstieg bald zur Norm zurück. In den drei übrigen Fällen fanden sich normale Werte. Das Differentialblutbild zeigte keine gesetzmäßigen Verschiebungen.

Es muß also festgehalten werden, daß als wesentlicher Erfolg der subkutanen Tuscheinjektionen eine Normoblastose auftritt, und daß der Grad derselben von der Menge der Tusche abhängig ist; denn eine einmalige Dosis von 5 ccm hatte eine geringere Wirkung

als eine viermalige. Eine Ausnahme bildet das bleianämische Tier, auf dessen Verhalten später noch einmal eingegangen werden soll.

Wir müssen außerdem noch die Resorptionsverhältnisse in Betracht ziehen, denn es ist verständlich, daß aus einem subkutan verabreichten Depot der in Frage kommende Wirkstoff in sehr wechselnder Menge und Regelmäßigkeit in den Blutstrom und damit zum Erfolgsorgan gelangt.

Schließlich darf auch die individuelle Reaktionsbereitschaft der Versuchstiere nicht vergessen werden, die neben der Resorption dafür verantwortlich gemacht werden muß, daß unter praktisch gleichen Bedingungen bei den einzelnen Tieren der Erfolg so verschieden groß war.

Es war nun von Interesse, festzustellen, welcher Bestandteil der Tusche den oben beschriebenen Vorgang auslöste. Wie uns die Fa. Günther-Wagner freundlicherweise mitteilte, enthält die Tusche Kienruß in boraxalkalischer Schellacklösung mit einem geringen Phenolzusatz.

Man konnte zunächst annehmen, daß der Kienruß der wirksame Stoff sein würde, da im Körper kreisende Kohlepartikel bekanntlich in den Zellen des Reticulo-endothelialen Systems besonders im Knochenmark aufgespeichert werden und von dort aus eine Wirkung auf die Zellen des erythropoetischen Apparates ausüben können. Man darf sich den Wirkungsmechanismus ähnlich vorstellen wie bei einem im Knochenmark wachsenden malignen Tumor. Wie schon beschrieben wurde, gibt es hierbei zwei Möglichkeiten, nämlich einmal — nach Türk — den rein mechanischen Reiz des auf das Knochenmark drückenden Fremdkörpers, und andererseits — nach Naegeli — den noch dazukommenden chemischen Reiz der von dem Fremdkörper ausgeschiedenen Giftstoffe. Durch beide Einwirkungsarten könnten Kohlepartikel das Auftreten von Normoblasten im Blutstrom bedingen.

Tatsächlich erschienen bei mit Kienruß behandelten Tieren einzelne Normoblasten im Blut. Unsere Versuche verliefen folgendermaßen:

Zwei Tiere bekamen eine subkutane Einspritzung von 10 g in Wasser aufgeschwemmtem Kienruß. Das eine Tier hatte vom 3.—11. Versuchstage täglich 1—2 Normoblasten auf 100 Leukozyten, am 7. Tage sogar 5, was einer Zahl von 540/cmm entsprach. Bei dem anderen Tier zeigten sich lediglich am 5. Tag 2 Normoblasten auf 100 Leukozyten.

In einem anderen Fall gaben wir einem Tier subkutan 10 ccm von dem Filtrat einer wässerigen Kienrußaufschwemmung, die meh-

rere Tage in einer fest verschlossenen sterilen Flasche gestanden hatte. Man mußte nämlich erproben, ob etwa in dem von Kohlepartikeln freien Filtrat ein chemischer Stoff wirksam wäre. Am 2. Versuchstage fand sich ein Normoblast, am 3. Tage 2, am 4., 8. und 11. Tage je einer, immer auf 100 Leukozyten gezählt. Allerdings war auch schon vor der Injektion im Ausstrich ein Normoblast auf 100 Leukozyten gefunden worden.

Die Zahlen von 1—2 hin und wieder vorkommenden Normoblasten sind nach Klieneberger bei Kaninchen, wenigstens bei manchen Tieren, als normale Schwankung zu betrachten; ein deutlicher Einfluß des Kienrußfiltrates war somit nicht erkennbar.

Bei einem Versuch mit einer Aufschwemmung von Kienruß in Olivenöl, von der 5 ccm subkutan gespritzt wurden, zeigte sich in 20 Tagen lediglich am 4. und am 18. Tage ein Normoblast, der nach dem eben Gesagten auch als Zufallsbefund angesehen werden kann.

Um die Wirkung der Kohle überhaupt — abgesehen von der Tusche — zu prüfen, wurde schließlich noch ein Versuch mit einer wässerigen Aufschwemmung von Tierkohle gemacht. Es traten hierbei jedoch überhaupt keine Normoblasten auf.

Als Ergebnis steht fest, daß bei den drei mit wässeriger Kienrußaufschwemmung gespritzten Tieren immerhin einige Normoblasten auftraten. Die Kohlepartikel werden bei der subkutanen Verabreichung wahrscheinlich in einem zu geringen Ausmaß resorbiert, als daß sie eine bemerkenswerte Wirkung auf das Knochenmark ausüben könnten. Ein deutlicher Erfolg wurde jedenfalls nicht gefunden, auch wurde schon betont, daß bei Kaninchen auch normalerweise hin und wieder ein Normoblast auftreten kann.

Bei den Tuscheinjektionen hatten wir eine ungleich stärkere Wirkung beobachtet. Es waren also die weiteren Bestandteile auf ihre Wirksamkeit hin zu prüfen.

Außer dem Kienruß enthält die Tusche, wie schon gesagt, Schellack, und zwar enthält sie ihn in boraxalkalischer Lösung, da er in einer solchen gut löslich ist.

Es soll gleich vorweggenommen werden, daß der Versuch mit einer sicher alkalisch reagierenden 3%igen Boraxlösung, wie wir sie zum Lösen des Schellacks benutzten, negativ ausfiel. Auf die subkutane Injektion von 5 ccm dieser Boraxlösung trat in einer 15-tägigen Beobachtungszeit keine Normoblastose ein. Zufällig fand sich ein Normoblast am 13. Tage, was aber als normale Schwankung angesehen werden kann.

Es mußte nun die Wirkung des Schellacks untersucht werden. Der Schellack ist bekanntlich eine pflanzliche Ausscheidung, die durch ein Insekt hervorgerufen wird. Chemisch besteht er aus

Wachsen, Harzen und einem Farbstoff, der Laccainsäure. Für unsere Versuche verwendeten wir den gewöhnlichen käuflichen Schellack. Er wurde in die 3%ige boraxalkalische Lösung gebracht und das Gemisch darauf erhitzt, da der Schellack sich nur so löste. In den meisten Fällen wurde das Gemisch bis zum Knochen erhitzt, bis sich nichts mehr löste, so daß eine heißgesättigte Schellacklösung gewonnen wurde. Auch bis 38° erhitzte, gleichfalls gesättigte Lösung wurde bei einigen Versuchen benutzt. In einem Teil der Fälle gaben wir die Lösung unfiltriert, in den übrigen Fällen filtriert.

Es wurde bei 9 Tieren Schellacklösung in verschiedener Menge subkutan gespritzt. Die Art der Tiere, die äußeren Bedingungen und die Technik der Blutuntersuchungen waren genau wie bei den Tuscheversuchen. Die Schellackinjektionen wurden im allgemeinen von den Tieren gut vertragen. Auch lokal zeigten sich keine Reizerscheinungen, nur fiel auf, daß die sonst so verschiebliche Haut einige Zeit nach der Injektion an der betreffenden Stelle mit der Unterlage weitgehend verwachsen war.

Allgemeinschädigungen sahen wir bei 2 Tieren. Das eine ging infolge sehr häufiger Injektionen durch die große Schellackmenge ein, das andere vertrug eine zweite Injektion, die drei Wochen nach der ersten gegeben wurde, sehr schlecht und ging ebenfalls 8 Tage später ein.

Es zeigte sich nun wirklich, daß der Schellack Normoblastosen hervorrief, wie auch schon von dem genannten Amerikaner Muller 1927 auf Grund ähnlicher Versuche, auf die noch einzugehen sein wird, bei intravenöser Injektion gefunden wurde.

Allerdings trat die Reaktion bei unseren subkutanen Schellackinjektionen nicht so regelmäßig ein wie auf die Tusche hin. Von 9 Versuchen fielen 4 negativ aus. Über die möglichen Ursachen hierfür wird noch gesprochen werden.

Als Beispiel soll der Versuch an Tier 200 (Kurve III) beschrieben werden. Dieses Tier bekam am 1. Tag eine einmalige Dosis von 7,5 ccm der oben beschriebenen heißgesättigten filtrierten Schellacklösung subkutan. Es zeigten sich daraufhin am 4. Tage 3 Normoblasten auf 100 Leukozyten, und am 6. Tage war der Höhepunkt mit 35 auf 100 Leukozyten oder 2900 Normoblasten pro cmm erreicht. Bis zum 14. Tage wurden täglich wechselnd 9—21 Normoblasten auf 100 Leukozyten gezählt, dann gingen sie zurück auf 1—3 täglich, um am 23. Tag ganz zu verschwinden. Es waren also vom 4.—22. Versuchstage, 19 Tage lang, Normoblasten im Blutstrom vorhanden, die zu einem kleinen Teil auch als Makroblasten auftraten.

Das sonstige Blutbild zeigt wenig Änderungen. Beim Hämoglobin finden wir einen normalen Ausgangswert von 75%. Die Werte schwanken dann zwischen 70 und 64%, der Endwert beträgt 70%, ist also nicht nennenswert abgefallen.

Die Erythrozytenzahlen schwanken zwischen 5,7 und 6,6 Mill., der Endwert ist mit 6,4 Mill. gleich dem Ausgangswert. Bei Hämoglobin und Erythrozyten zeigt sich lediglich ein geringer Abfall in den ersten 2 Tagen, der sich praktisch dann wieder ausgleicht.

Der Erythrozytendurchmesser zeigt auffallenderweise ein ziemlich konstantes Anwachsen von 6,85—6,9 auf 7,1 μ im Laufe der 21 Versuchstage.

Die Reticulozyten schwanken zwischen 2 und 22 auf 1000 Erythrozyten, was nach unseren Erfahrungen beim Kaninchen als völlig normal angesehen werden kann.

Ein bemerkenswertes Verhalten zeigen die Thrombozyten, die bei diesem Versuch mit kontrolliert und nach dem Verfahren von Fonio bestimmt wurden. Die Werte schwanken zwischen weiten Grenzen, aber mit einer auffallenden Gesetzmäßigkeit. Ausgehend von dem an der unteren Grenze der Norm liegenden Wert von 77 160/cmm steigen sie nach der Schellackinjektion stark an und erreichen am 8. Tage, also 2 Tage nach dem Gipfelpunkt der Normoblastose, ihren Höchstwert mit 620 400/cmm, was deutlich über der Norm liegt. In der Folgezeit fallen sie rasch wieder auf niedrige Werte ab; wir finden 88 000 am 14. Tage und nur 51 000 am 22. Tage.

Die Leukozyten weisen im ganzen normale Werte zwischen 6600 und 11 000 auf, lediglich am 5. Tage findet sich ein Anstieg auf 11 900/cmm.

Im Differentialblutbild zeigte sich keine deutliche prozentuale Verschiebung, das Verhältnis der Granulozyten zu den ungranulierten Leukozyten schwankte immer um 50 : 50. Hingegen fiel auf, daß vom 4. Versuchstag an ein Teil der pseudoeosinophilen Granulozyten auch mehr oder weniger basophile Granula aufwies, die nach 8 Tagen wieder verschwanden.

Außerdem traten vom 10. Tage an in wechselnder Anzahl, durchschnittlich 3—5%, basophil granulierte segmentkernige Leukozyten auf, Zellen mit einem blaß gefärbten, etwas verschwommenen Kern, hellem Protoplasma und verschieden großer basophiler Granulation.

Anschließend an diesen Versuch wurde bei dem Tier 200 am 23. Tage eine erneute Injektion von 10 ccm der gleichen Schellacklösung vorgenommen. Die Wirkung bezüglich einer Normoblastose war diesmal nicht ausgesprochen, am 5., 8. und 9. Tage nach der Injektion trat nur je ein Normoblast auf. Dagegen zeigten die segmentkernigen Pseudoeosinophilen in zunehmendem Maße eine Veränderung in dem Sinn, daß die Zellen, vor allem die Kerne, gequollen und auf-

gelockert aussahen, das Protoplasma hell und wabig erschien und die Granulation immer mehr basophilen Charakter annahm. Diese Veränderung muß als toxisch angesehen werden. Nach 10 Tagen wurde das Tier tot im Stall gefunden, ohne daß es vorher sonst auffallende Krankheitserscheinungen gezeigt hatte.

Noch ein zweiter Schellackversuch soll hier eingehender beschrieben werden. Das Tier 199 (Kurve IV) bekam eine hohe Dosis Schellacklösung, insgesamt 61 ccm, innerhalb von 13 Tagen subkutan gespritzt. Es erhielt am 1. Tage 10 ccm, am 2.—9. Tage je 5 ccm, am 11. Tage 5 ccm und am 12. und 13. Tage je 3 ccm der oben beschriebenen heißgesättigten, filtrierten Schellacklösung.

Die Wirkung war hinsichtlich der Normoblastose geringer, als die hohe Dosis erwarten ließ, doch zeigten sich diesmal deutliche toxische Erscheinungen. Am 3. Versuchstage fanden sich 2 Normoblasten auf 100 Leukozyten; dann waren vom 6.—13. Tage Normoblasten vorhanden. Der Höhepunkt war am 8. Tage mit 14 auf 100 Leukozyten bzw. einem Absolutwert von 1600/cmm erreicht. Es waren also 7 Tage hintereinander Normoblasten im strömenden Blut vorhanden.

Das Hämoglobin blieb in den ersten 6 Tagen praktisch gleich, sank dann aber konstant von 68 % auf einen Endwert von 55 % ab.

Die Erythrozyten zeigten vom 1.—4. Tage einen Anstieg von 5,74 auf 6,66 Mill., fielen jedoch dann stetig bis auf 3,67 ab.

Am Erythrozytendurchmesser wurde kein regelmäßiges Zu- oder Abnehmen beobachtet, die Werte schwankten zwischen 6,9 und 7,1 μ. Auch eine vorübergehende Zunahme gleichzeitig mit der Normoblastose trat nicht in Erscheinung.

Die Reticulozytenzählungen ergaben niedrignormale Werte zwischen 2 und 10 auf 1000 Erythrozyten.

Bei den Leukozyten waren zwei Anstiege auf 15 900 am 4. Tag und auf 14 300 am 9. Tage zu verzeichnen, sonst fanden sich normale Werte.

Im Differentialblutbild zeigte sich vom 4. Tage an dauernd ein mehr oder weniger starkes Überwiegen der Granulozyten, das besonders in den letzten Tagen des Versuches auffällig war. Das Verhältnis zu den Ungranulierten, das bei Kaninchen gewöhnlich etwa 50 : 50 beträgt, verschob sich bis auf 77 : 23. Vom 4. Versuchstage an traten auch 2—6 % Stabkernige auf, außerdem sah man von diesem Tage an auf einer wechselnden Anzahl von Pseudoeosinophilen mehr oder weniger zahlreiche dunkle, basophile Granula.

Das Tier zeigte auch sonst Zeichen von toxischer Schellackwirkung. Es wurde matt, magerte ab und ging am 14. Tage ein. —

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß gerade bei diesem Tier eine verhältnismäßig geringgradige Normoblastose aufgetreten war.

Ein auffälliges Ergebnis hatten die Beobachtungen an dem Tier 171. Bei einem ersten Versuch erhielt es eine einmalige Dosis von 5 ccm einer heißgesättigten unfiltrierten Schellacklösung und erreichte einen Höhepunkt von 71 Normoblasten am 5. Tage und 73 am 8. Tage, jedesmal auf 100 Leukozyten gezählt. Es wurde bei diesem Versuch nur der Blutausstrich kontrolliert, so daß absolute Zahlen nicht vorliegen. Das Tier erreichte jedoch von allen Schellacktieren prozentual die höchste Normoblastose. Ihre Dauer betrug 20 Tage.

Merkwürdigerweise reagierte das Tier bei einem 12 Tage nach Verschwinden der Normoblasten angesetzten zweiten Versuch sehr wenig. Es erhielt jetzt insgesamt 21 ccm heißgesättigter, filtrierter Schellacklösung innerhalb von 6 Tagen subkutan gespritzt. Es zeigten sich lediglich 1—2 Normoblasten auf 100 Leukozyten bzw. 140—150 pro cmm vom 3.—11. Versuchstage.

Man könnte annehmen, daß auch in diesem Fall — wie bei dem vorher beschriebenen Tier 199 — die Dosis zu hoch war. Indessen spricht die Wahrscheinlichkeit mehr für eine Erschöpfung der Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks infolge des 1. Versuches; hatte doch auch das Tier 200 nach der 2. Injektion kaum Normoblasten gezeigt. — Auf die Frage, ob der Unterschied zwischen filtrierter und unfiltrierter Schellacklösung eine Rolle spielt, muß noch an anderer Stelle eingegangen werden. Jedenfalls könnte man auch daran im vorliegenden Falle denken.

Noch bei zwei weiteren Tieren wurde durch Schellack eine mäßige Normoblastose hervorgerufen. Tier 13, das 5 ccm einer heißgesättigten, unfiltrierten Schellacklösung erhalten hatte, erreichte einen Wert von 5 Normoblasten auf 100 Leukozyten, was einem Absolutwert von 690/cmm entsprach.

Das sonstige Blutbild zeigte nur geringe Änderungen. Das Hämoglobin nahm um 7 % ab, die Leukozyten waren vom 6.—8. Tage bis auf 13000 erhöht. Vom 2. Tage an fanden sich fast täglich im Ausstrich 2—4 % von den schon bei Tier 200 beschriebenen basophil granulierten Leukozyten, die am 4. und 5. Tage sogar auf 8 % anstiegen.

Bei Tier 14 wurde zuerst ein Versuch mit einer unfiltrierten Schellacklösung, die nur bis 38° erhitzt worden war, unternommen. Am 4. Versuchstage fand sich — möglicherweise als Zufallsbefund — ein Normoblast, sonst trat keine Reaktion ein.

Darauf bekam das Tier am 7. Tage eine erneute Injektion, diesmal von 10 ccm einer heiß gesättigten, unfiltrierten Schellacklösung. Daraufhin wurde eine mäßige Normoblastose beobachtet, die mit 595/cmm am 5. Tage nach der 2. Injektion ihren Höhepunkt erreichte.

In diesem Fall blieben Hämoglobin und Erythrozyten gleich, die Leukozyten zeigten zeitweilig bis auf 12 000 erhöhte Werte. Auch bei Tier 14 zeigten sich — jedoch schon vor der Injektion — die beschriebenen basophilen Leukozyten zu 3—8 %. Am 4. und 5. Tage nach der 1. Schellackeinspritzung fanden sich sogar 13—14 %.

Bei 4 Tieren trat nach verschieden großen Schellackgaben überhaupt keine Normoblastose auf. Ein Tier hatte vom 1.—3. Tage je 3 ccm einer heißgesättigten, filtrierten Schellacklösung bekommen, ein zweites 1 mal 2 ccm, ein drittes 1 mal 5 ccm derselben Lösung. Das 4. Tier bekam 5 ccm einer gesättigten Lösung, die nur bis 38° erhitzt worden war.

Im Blutbild dieser Tiere fiel lediglich auf, daß bei dem einen von Anfang an etwas erhöhte Leukozytenwerte gefunden wurden, und daß bei allen vier Tieren die oben beschriebenen hellen, basophil granulierten Leukozyten schon vor der Injektion zu 1—10 % vorhanden waren und jeweils am 3.—4. Tage nach der Injektion vorübergehend einen geringen Anstieg zeigten.

Als Ergebnis der Schellackversuche müssen wir folgendes festhalten: Bei 9 Tieren, die Schellacklösung in der Menge von 2 bis insgesamt 61 ccm subkutan gespritzt bekamen, traten in 5 Fällen Normoblasten nach der Injektion auf.

Die Normoblastose erreichte bei einem Tier die Höhe von 35 Normoblasten auf 100 Leukozyten bzw. den Absolutwert von 2900/cmm, bei einem anderen Tier wurde die Prozentzahl von 73 erreicht. In den übrigen Fällen lagen die Normoblastenwerte etwas niedriger. — Der Beginn der Normoblastose lag auf dem 3.—4. Versuchstage, die Dauer betrug in drei Fällen 4—8 Tage, in zwei Fällen 19 und 20 Tage. Die Normoblasten waren zu einem großen Teil mehr oder weniger stark basophil getüpfelt; auch fanden sich gelegentlich einige Makroblasten.

Hämoglobin und Erythrozyten änderten sich im allgemeinen nicht wesentlich. Nur in einem Fall, bei dem 13 Tage lang Schellack gegeben wurde, war eine konstante Abnahme des Hämoglobins um 12 %, der Erythrozyten um 2 Millionen innerhalb von 13 Tagen zu verzeichnen.

Der Erythrozytendurchmesser wies in einem Fall eine konstante Zunahme von 6,85 auf 7,1 μ auf; die Zunahme erfolgte allmählich im Verlauf des Versuches und wurde zuerst etwa 3 Tage nach dem Höhepunkt der Normoblastose deutlich. Bei den übrigen Versuchen schwankte der Durchmesser um 7,0 μ und zeigte kein gesetzmäßiges Verhalten.

Die Reticulozytenwerte blieben durchweg in noch normalen Grenzen.

Die Leukozytenzahlen lagen bei einigen Tieren von vornherein etwas höher als gewöhnlich und bewegten sich in diesen Fällen um 15 000 cmm. Bei einem Tier zeigte sich in den ersten Tagen, bei einem zweiten in den letzten Tagen des Versuches ein geringer Anstieg auf 12—13 000. Bei zwei anderen Tieren stiegen die Werte während der Beobachtungszeit hin und wieder etwas über die Norm, gewöhnlich nicht über 16 000; nur in einem Fall, bei dem es übrigens nicht zu einer Normoblastose kam, fand sich einmal die Zahl von 28 000 cmm. — Die einzelnen Anstiege ließen keine Beziehungen zum Auftreten der Normoblasten erkennen, überhaupt ließ sich eine Gesetzmäßigkeit im Verhalten der Leukozyten nicht feststellen. Man müßte wohl eine größere Anzahl von Tieren unter besonderen Bedingungen beobachten, um bei einem so schwankenden und von vielerlei Einflüssen abhängenden Wert wie dem der Leukozytenzahl gewisse Regeln im Verhalten zu finden.

Auch das Verhalten der Thrombozyten wurde in einem Falle beobachtet. Es zeigte sich bei einem niedrig-normalen Ausgangswert vom 3. bis zum 8. Tage ein ausgesprochener Anstieg bis auf 600 000, ungefähr gleichlaufend mit dem ersten Gipfel der Normoblastose; am 11. Tage waren die Thrombozyten jedoch wieder zu einem normalen Wert abgefallen.

Das Differentialblutbild ließ im allgemeinen keine wesentlichen Veränderungen hinsichtlich der prozentualen Zusammensetzung erkennen. Die Verhältniszahlen der Granulierten und Ungranulierten schwankten um 50 % und überwogen abwechselnd. Lediglich bei Tier 199, das täglich Schellacklösung erhielt und am 14. Tage einging, waren die Granulozyten vom 7. Tage an dauernd vermehrt bis zu einem Verhältnis von maximal 77 : 23. Auch traten hier in den letzten Tagen 2—6 % Stabkernige auf.

Auffallend waren die oben beschriebenen großen segmentkernigen Zellen mit blassem, basophil granuliertem Protoplasma, die man nicht ohne weiteres mit den gewöhnlichen Basophilen — beim Kaninchen normalerweise mit 2—3 % vertreten — gleichsetzen kann. Diese Zellen fanden sich bis zu 14 %, bei 5 Tieren waren sie schon vor der Schellackinjektion vorhanden, bei 3 Tieren erschienen sie erst danach, bei einem Tier wurden sie überhaupt nicht beobachtet. Nach

der Schellackverabreichung war jedesmal für 1—2 Tage ein geringer Anstieg zu verzeichnen.

Man darf diese Zellen vielleicht mit den sogen. toxischen Formen des menschlichen Blutes vergleichen. Merkwürdig ist die Tatsache, daß sie bei unseren ersten Versuchen selten waren und erst bei späteren Versuchen regelmäßig und in größerer Zahl gefunden wurden. Aus diesem Grunde könnte es immerhin möglich sein, daß der Schellack nicht, wie wir zuerst annahmen, die alleinige Ursache für das Auftreten dieser Zellen ist. Denn in einem Teil der Fälle traten sie schon von vornherein auf. Man könnte daran denken, daß bei den so überaus empfindlichen und fein reagierenden Kaninchen ein latenter Infekt in diesen Zellen zum Ausdruck kommt. Daß indes der Schellack auf jeden Fall eine Rolle dabei spielt, zeigt uns die Tatsache, daß die Zellen bei einem Teil der Tiere erst auf die Injektion hin erschienen und entsprechend bei den übrigen eine Vermehrung zeigten. —

Es muß noch erwähnt werden, daß sich bei einem Tier (200) nach einer zweiten Injektion, die drei Wochen nach der ersten erfolgte, eine zunehmende toxische Veränderung sämtlicher Pseudoeosinophiler zeigte, ehe der Exitus eintrat. — Weitere Veränderungen im Differentialblutbild wurden auf den Schellack hin nicht beobachtet.

Als wesentliches Ergebnis bleibt das Auftreten von mehr oder weniger zahlreichen Normoblasten im strömenden Blut. Es erhebt sich nun die Frage, warum der Erfolg der Injektionen so wechselnd war.

Die Wirkung des Schellacks schien nicht von der Menge abzuhängen; wenn auch Versuche mit 2 ccm, 5 ccm und 3 × 3 ccm hinsichtlich der Normoblastose negativ ausfielen, so zeigte sich andererseits in mehreren Fällen bei 5 ccm, 7,5 ccm und 10 ccm ein deutlicher Erfolg, der in einem Fall mit 5 ccm besonders gut war, während höhere Dosen ebenso wie über längere Zeit hin gegebene Injektionen keine auffallend große Wirkung hatten.

An der Menge schien es also nicht zu liegen. Es stellte sich dagegen heraus, daß eine bei der Zubereitung nur bis 38° erhitzte Schellacklösung keine Wirkung zeigte. Das wird besonders deutlich bei dem schon erwähnten Versuch an Tier 14, das nach der ersten Injektion, also mit wenig erhitzter Schellacklösung, keine Reaktion zeigte und erst nach der 2. Injektion mit heiß gesättigter Lösung eine Normoblastose bekam.

Man mußte im Verlauf der Versuche auch daran denken, ob das Filtrieren der Schellacklösung eine Rolle spielen könnte. Bei den negativ ausgefallenen Versuchen war nämlich in allen Fällen filtrierte Lösung verwendet worden, und eine unfiltrierte Lösung hatte jedesmal eine Normoblastose hervorgerufen. Andererseits zeigte sich auch bei zwei Versuchen mit filtrierter Lösung ein deutlicher Erfolg. Wir kamen in dieser Richtung noch zu keinem eindeutigen Ergebnis.

Da jedoch hier zunächst einmal die prinzipielle Wirkung des Schellacks bei subkutaner Verabreichung erprobt werden sollte, wurde auf die genannten Fragen nicht näher eingegangen. Es soll an dieser Stelle auf eine in Kürze erscheinende Arbeit[1]) verwiesen werden, die zur Frage der Löslichkeit, Konzentration und Filtrierbarkeit des im Schellack wirkenden Stoffes Stellung nehmen wird.

Wenn man von diesen Fragen zunächst absieht, muß als wesentlicher Faktor für die Unregelmäßigkeit der Schellackwirkung — wie bei der Tusche — die Art der Resorption in Betracht gezogen werden. Es leuchtet ohne weiteres ein, daß die subkutan deponierte Lösung in sehr wechselnder, nicht immer wirksamer Menge resorbiert wird.

Auch besteht die Möglichkeit, daß die unverdünnte heiß gesättigte Schellacklösung überhaupt viel zu konzentriert ist, um vom Organismus ohne weiteres in genügender Menge resorbiert zu werden. — Bei der Tusche sahen wir größere Wirkungen, ohne daß die Kohlepartikel, wie schon beschrieben, eine wesentliche Rolle dabei spielen. Auch Muller hatte z. B. beobachtet, daß bei einer Filtration der Tusche durch ein Berkefeldt-Filter das Filtrat den gleichen Effekt hatte wie die unfiltrierte Tusche. Die Normoblastenwirkung bleibt also dem Schellack vorbehalten. Die Tusche enthält ihn aber wohl in wesentlich geringerer Konzentration, so daß er deshalb wahrscheinlich leichter resorbiert wird.

Auch die Frage der individuellen Reaktionsbereitschaft muß für die verschieden starke Schellackwirkung in Betracht gezogen werden, ausschlaggebend ist sie aber sicher nicht.

Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die Ursachen für die Unregelmäßigkeit der Schellackwirkung bei subkutaner Verabreichung zu klären. Es soll hier nur angedeutet werden, daß aller Wahrscheinlichkeit nach die Konzentration der Schellacklösung eine große Rolle spielt und daß weniger konzentrierte Lösungen hinsichtlich einer Normoblastose stärker und sicherer wirken. Es muß hier nochmals auf die demnächst erscheinende Arbeit von Schätte hingewiesen werden, dem es gelang, mit Schellacklösungen von wesentlich geringerer Konzentration (z. B. 5%ig) bei subkutaner Verabreichung regelmäßig sichere Erfolge zu erzielen.

Es bleibt noch die Frage, wie man sich die Einwirkung des Schellacks auf die Normoblasten, also auf das Knochenmark, vorzustellen hat. — Bevor aber auf die Frage eingegangen wird, sollen an dieser Stelle die Ergebnisse von Muller kurz dargestellt werden.

[1]) Schätte, Diss. Göttingen 1939.

In zwei, kurze Zeit aufeinander folgenden Veröffentlichungen beschreibt Muller Kaninchenversuche mit Tusche und Schellack, bei denen er prinzipiell die gleichen Ergebnisse hatte wie wir. Er gab Tusche und Schellack stets intravenös über lange Zeit hin und meist in hohen Dosen. Er erzielte dabei allerdings beachtliche Normoblastosen. Außerdem beobachtete er ein anfängliches Ansteigen und anschließend mäßiges Absinken des Hämoglobins und der Erythrozyten.

Bei Knochenmarksuntersuchungen fand er jedesmal eine intensive Tätigkeit und Hyperplasie des erythropoetischen Apparates, die sich nach Aussetzen der Tusche- oder Schellackinjektionen wieder zurückbildete. Muller nahm bei den Tuscheversuchen zunächst an, daß Kohlepartikel die Hyperplasie hervorrufen und als deren Folge eine mechanisch, durch den Druck der wachsenden Zellen, bedingte Normoblastose auftritt.

Auf Grund der Schellackversuche kommt Muller jedoch zu der Ansicht, daß der Schellack das Knochenmark stark zur Produktion von Erythrozyten reizte und infolgedessen eine Normoblastose auftrete. Der Mechanismus sei unklar, vielleicht komme eine Zerstörung der Erythrozyten in der Peripherie in Frage.

Muller beobachtete noch bei den Versuchen mit Schellack, den er übrigens in stark verdünnter Lösung intravenös spritzte, daß die Wirkung von Menge und Konzentration der Lösung abhängig war. Er fand bei starken Lösungen eine hauptsächlich toxische Wirkung.

Bei subkutanen Schellackinjektionen beobachtete er keine bemerkenswerte Systemreaktion, sondern lediglich lokale Verhärtungen und Ödeme an den Injektionsstellen.

Dem sollen unsere eigenen Ergebnisse noch einmal kurz gegenübergestellt werden.

Es hatte sich nach subkutaner Tuscheinjektion regelmäßig eine Normoblastose ergeben. Das Hämoglobin war um einen kleinen Betrag abgesunken, die Erythrozyten hatten — außer einem Fall mit konstanter Abnahme — kein gesetzmäßiges Verhalten gezeigt, desgleichen die Leukozyten. Eine bemerkenswerte Vermehrung der Reticulozyten sowie eine Änderung im Differentialblutbild waren nicht eingetreten.

Prinzipiell die gleiche Wirkung hatte sich bei den subkutanen Schellackinjektionen gefunden. Die Normoblastose war allerdings nicht in jedem Falle eingetreten, was den verschiedenartigen Resorptionsverhältnissen und vor allem der Konzentration der Lösung zugeschrieben werden muß.

Hämoglobin und Erythrozyten waren in einem Fall, bei dem Schellack über längere Zeit gegeben wurde, nach einem geringen Anstieg konstant abgefallen; dies entspricht dem Ergebnis von Muller.

Es hatte sich bei diesem Fall auch ergeben, daß sehr häufige Gaben starker Schellacklösung eine relativ geringgradige Normoblastose hervorrufen, aber eine um so stärkere toxische Wirkung haben, wie auch Muller beobachtete. — Bei den übrigen Schellackversuchen hatten Hämoglobin und Erythrozyten nur geringfügige, keinesfalls regelmäßige Schwankungen gezeigt, die Werte waren praktisch gleich geblieben; eine Anämie war jedenfalls nicht entstanden.

Die Leukozytenzahlen hatten kein gesetzmäßiges Verhalten gezeigt. Zwar ist es wahrscheinlich, daß Tusche und Schellack eine gewisse Wirkung auch auf die Leukozyten ausüben, die diesbezüglichen Ergebnisse aber waren bei den einzelnen Tieren ganz verschieden gewesen; die Zahlen hatten meist zwischen normalen und leicht erhöhten Werten geschwankt.

Im Differentialblutbild waren auf den Schellack hin große blasse Leukozyten mit ziemlich heller basophiler Granulation in vermehrter Zahl aufgetreten, die man wohl als ein Zeichen toxischer Schädigung auffassen darf. Wenn auch bei einigen Tieren diese Zellen schon vorher zu finden waren, so bewirkte der Schellack doch regelmäßig eine gewisse Vermehrung.

Die Zahl der Thrombozyten im peripheren Blute schließlich hat bei dem einen kontrollierten Fall einen sehr ausgeprägten Anstieg gezeigt, der schon vor dem Normoblastenanstieg einsetzt, und seinen Höhepunkt etwas später als die Normoblasten erreicht. Die Tusche- bzw. die Schellack-Injektionen fördern also auch die Ausschwemmung von Thrombozyten.

Unsere Ergebnisse sind in bezug auf das rote Blutbild wohl deshalb andere als die Mullers, weil erstens die subkutanen Gaben in geringerem Maße resorbiert werden und daher schwächer wirken, und zweitens, weil wir die Injektionen — mit einer Ausnahme — nur im Beginn oder in den allerersten Tagen des Versuches gaben und in der Folgezeit die Wirkung beobachteten, während Muller die intravenösen Injektionen über Monate fortsetzte. Aus diesem Grunde wurden unsere Tiere auch nur über kürzere Zeit hin beobachtet, so daß wir nur die beginnenden, nicht die voll ausgeprägten Zustandsbilder zu sehen bekamen. —

Auf jeden Fall steht fest, daß in der Tusche der Schellack der wirksame Bestandteil ist, der in geeigneter Konzentration ebenso wie die Tusche regelmäßig eine Ausschwemmung von Normoblasten aus dem Knochenmark in die Blutbahn hervorruft, und daß dies nicht nur bei intravenöser, sondern auch bei subkutaner Verabreichung der Fall ist.

Wie kann nun der Vorgang sein, durch den die Normoblasten aus dem Knochenmark ausgeworfen werden? Um dieser Frage nach-

zugehen, nahmen wir bei verschiedenen Tieren Rippenresektionen zur Gewinnung von Knochenmarksbildern vor.

Als Beispiel greifen wir ein Tier (128) heraus, das in den ersten 4 Tagen je 5 ccm Tusche bekam. Vor der Injektion wurde eine Rippenresektion vorgenommen, um Ausgangswerte zu haben. Sodann gewannen wir Knochenmarksbilder am 7. Tag, als die Normoblastose schon eingesetzt hatte und sich 21 Normoblasten auf 100 Leukozyten fanden. Am 11. Tage, bei einer Normoblastenausschwemmung von 8800/cmm bzw. 146 auf 100 Leukozyten, wurde eine dritte Rippenresektion gemacht, so daß wir das Verhalten des Knochenmarks gut verfolgen können.

Die gefundenen Zahlen sind in der folgenden Tabelle (S. 26) zusammengestellt. Sie zeigen uns eine geringe Zunahme der erythroblastischen Bestandteile, jedoch ist die Vermehrung zu gering, um als Hyperplasie bezeichnet zu werden.

Es ist jedoch bemerkenswert, daß in dem Verhältnis der Makro- zu den Normoblasten eine deutliche Verschiebung zu Gunsten der weniger reifen Formen eingetreten ist. Eine naheliegende Erklärung hierfür ist die Annahme eines Bildungsreizes auf die erythroblastischen Gewebe, den die einsetzende Normoblastenausschwemmung ausgelöst hat. Späterhin, am 11. Versuchstag, noch auf der Höhe der Normoblastenkrise, verschiebt sich das Verhältnis wieder zu Gunsten der Normoblasten.

Ganz Ähnliches sehen wir bei den Granulozyten und ihren Vorstufen: Zunächst nehmen die reiferen Formen der Stab- und Segmentkernigen ab, während die Zahl der Myelocyten deutlich ansteigt. Am 11. Versuchstag hat auch hier eine rückläufige Entwicklung eingesetzt: die reiferen Formen beginnen zuzunehmen. Die Tusche-, bzw. die Schellack-Injektionen führen also beim granulopoetischen wie beim erythroblastischen System zunächst zu einer deutlichen „Links"-Verschiebung, die noch auf der Höhe der Krise wieder ausgeglichen wird. Auch bei den Granulozyten könnte man als Ursache für den vermehrten Bildungsreiz eine zu Beginn vermehrte Ausschüttung von Granulozyten annehmen, wie sie z. B. sehr deutlich das Tier Nr. 16 (Kurve 1) zeigt. Die Verhältnisse im peripheren Blut sind aber bei den Granulozyten nicht so übersichtlich wie bei den Normoblasten, die ja als ganz neues Element im Blute auftreten.

Bei einem weiteren Tuschetier (Nr. 124) fanden wir bei Knochenmarksuntersuchungen am 1., 8. und 15. Versuchstag ganz gleichlaufende Veränderungen.

Wir müssen übrigens auch bedenken, daß die Zahlen der auf 1000 ausdifferenzierten Knochenmarkszellen doch nur relative sind. Es kommt nicht in Frage, die Relativzahlen in Beziehung zu den unspezifischen Elementen (den Reticulumzellen) zu setzen, da auch

diese absolut zu- oder abnehmen können. Es ist außerdem häufig Zufall, welche Stellen im Präparat man gerade trifft; auch hierdurch ergeben sich gewisse Schwankungen. Immerhin können wir aus den angeführten Zahlen doch einen gewissen Anhalt über Art und Richtung der Verschiebung gewinnen. Wir erkennen in vorliegendem Fall jedenfalls, daß eine ausgesprochene Hyperplasie, die Normoblasten ins Blut treiben könnte, hier nicht vorliegt.

Knochenmarksbefunde bei Tier 128

	1. Tag	7. Tag	11. Tag
Proerythroblasten	26‰	16‰	24‰
Makroblasten	138	210	196
Normoblasten	200	186	244
Myeloblasten	—	—	—
Promyelozyten	—	4	2
Myelozyten	10	44	28
Metamyelozyten	46	46	44
Stabkernige	80	42	90
Segmentkernige	136	46	54
Eosinophile	4	2	2
Basophile	2	—	2
Reticulumzellen	352	388	312
Knochenmarksriesenzellen	—	2	—
Lymphozyten	4	4	2
Unbestimmbare Zellen	2	—	—

Auch bei einem Schellacktier wurden Knochenmarksbilder gewonnen. Es war dies das Tier 199 (Kurve IV), das täglich Schellack bekam und dabei unter Auftritt von Normoblasten anämisch wurde und im Differentialblutbild eine Linksverschiebung zeigte.

Hier fanden sich folgende Zahlen:

	1. Tag	12. Tag
Proerythroblasten	4	4
Makroblasten	310	276
Normoblasten	220	204
Myeloblasten	—	—
Promyelozyten	6	6
Myelozyten	22	34
Metamyelozyten	30	74
Stabkernige	78	104
Segmentkernige	86	146
Eosinophile	6	—
Basophile	—	—
Reticulumzellen	236	152
Knochenmarksriesenzellen	2	—
Lymphozyten	—	—

Hier kommt es zu einer deutlichen Verminderung der kernhaltigen Erythrozyten und ihrer Vorstufen im Knochenmark, unter gleichzeitiger starker Vermehrung aller granulierten Elemente, von den Myelozyten bis zu den Segmentkernigen. Dabei ist allerdings zu beachten, daß das 2. Präparat erst vom 12. Tag stammt, zu einem Zeitpunkt entnommen, an dem die Normoblastenkrise schon wieder stark im Abklingen begriffen ist. Immerhin ist von einer Hyperplasie des erythropoetischen Systems keinesfalls zu sprechen. Die starke Linksverschiebung im Differentialblutbild ist vielleicht mit den Knochenmarksveränderungen zu erklären.

Andere Ergebnisse fanden sich erklärlicherweise bei dem bleianämischen Tier, auf dessen Knochenmarksbefund weiter unten eingegangen wird.

Bei unseren mit Tusche oder Schellack gespritzten Tieren konnten wir also keine bemerkenswerte Hyperplasie des erythropoetischen Systems feststellen. Auch eine eindeutige Schädigung des Knochenmarks war in den Tupfpräparaten nicht zu erkennen.

Es war nun eingangs davon gesprochen worden, welche — allerdings theoretischen — Möglichkeiten für das Auswerfen von Normoblasten aus dem Knochenmark bestehen. Vier Möglichkeiten hatten sich ergeben:

1. Vermehrte regeneratorische Tätigkeit des Knochenmarks,
2. Unfähigkeit des Marks, die Normoblasten festzuhalten,
3. Toxische Schädigung (durch bakterielle oder chemische Gifte),
4. Ausbreitung von malignen Tumoren im Knochenmark.

Wenn wir unsere Versuchsergebnisse und die entsprechenden Knochenmarksbefunde nach diesen Gesichtspunkten prüfen, so scheidet die erste Möglichkeit aus. Denn einmal bestand bei unseren Versuchstieren keine Anämie, die hyperregeneratorische Maßnahmen hätte veranlassen können, und zweitens wurde das Knochenmark — im Gegensatz zu den Befunden von Muller — bezüglich des erythroblastischen Systems nicht in eindeutig vermehrter Tätigkeit gefunden. Um so hohe Normoblastenwerte, wie wir sie in einigen Fällen erreicht hatten, zu bewirken, müßte die Hyperplasie schon sehr beträchtlich sein. Es fand sich aber bei unserer Versuchsanordnung auch auf der Höhe der Normoblastose keine bemerkenswerte Knochenmarkshyperplasie.

In diesem Zusammenhang ist auch der Versuch an dem schon öfter erwähnten Tier 140 sehr aufschlußreich. Bei dem Tier bestand infolge wochenlang verabreichter intravenöser Injektionen von Bleiacetat eine beträchtliche Bleianämie. Das Knochenmark befand sich in diesem Fall erklärlicherweise in einem ausgesprochenen Reizzustand und zeigte eine deutliche Vermehrung der erythroblastischen Bestandteile. Und trotz dieser starken Vermehrung fanden sich im Blutausstrich nur gelegentlich einige wenige Normoblasten, höchstens 4 auf 100 Leukozyten, was einer Zahl von etwa 450/cmm entsprach.

Auch diese Tatsache beweist uns, daß gesteigerte Knochenmarkstätigkeit allein nicht die Ursache für die durch Tusche oder Schellack ausgelösten, teilweise doch recht beträchtlichen Normoblastosen sein kann.

Muller hatte das Knochenmark in gesteigerter Tätigkeit gefunden und diesen Umstand für die Normoblastose verantwortlich gemacht. Das Zustandekommen der Hyperplasie bei seinen Versuchen läßt sich dadurch erklären, daß er erstens durch die über lange Zeit verabreichten hohen intravenösen Dosen viel intensivere Reize setzte, und daß zweitens auf eine große Normoblastenausschwemmung zwangsläufig eine kompensatorische Maßnahme, also vermehrte Tätigkeit des Knochenmarks erfolgen muß. Es leuchtet durchaus ein, daß sich das Knochenmark nach der Normoblastenausschwemmung bemüht, die entstandenen Verluste wieder auszugleichen.

Für das Auftreten der Normoblasten spielt diese — sekundäre — Hyperplasie selbstverständlich keine Rolle. Unsere Versuche zeigen jedenfalls ganz eindeutig, daß die Ausschwemmung der Normoblasten das Primäre ist, und daß eine vermehrte Knochenmarkstätigkeit nicht die Ursache dafür sein kann.

Auch die Möglichkeit einer Knochenmarksschädigung durch chemische Gifte ist als Ursache unwahrscheinlich. Wir fanden an den Knochenmarksbildern keinerlei Zeichen für eine derartige Schädigung. (Die basophilen, wahrscheinlich toxischen Leukozyten im Blutausstrich können nicht dafür gewertet werden, ihr Auftreten war nicht konstant genug; sie fanden sich nur bei einem Teil der Schellacktiere.) Andererseits zeigt uns wieder der Versuch an dem bleianämischen Tier, wie geringe Ausmaße doch derartige Normoblastosen gewöhnlich erreichen, während sich nach den Injektionen Zahlen bis 20 000/cmm ergaben.

Viel wahrscheinlicher ist die zweite Möglichkeit. Alle unsere Ergebnisse sprechen für den Vorgang, daß das Knochenmark die Fähigkeit, Normoblasten bis zur Reifung festzuhalten, verliert; mit anderen Worten: daß eine Ausschwemmungsschranke, die die Normoblasten normalerweise zurückhält, vorübergehend aufgehoben wird.

Auch hierfür gibt uns der Versuch am Tier 140 einen wichtigen Anhalt. Das durch häufige Bleiinjektionen anämisch gemachte Tier, dessen Knochenmark sich in starker Tätigkeit befindet und Normoblasten in vermehrter Zahl aufweist, und in dessen Blut trotzdem nur zeitweise einige wenige Normoblasten auftreten, bei diesem Tier erfolgt auf eine einmalige subkutane Injektion von 5 ccm Tusche hin eine gewaltige Normoblastenausschwemmung, die Werte von weit über 20 000/cmm erreicht und mit drei hohen Anstiegen drei Wochen lang andauert.

Diese Tatsache spricht doch sehr eindeutig dafür, daß durch die Tusche bzw. den Schellack eine Ausschwemmungsschranke, die die Normoblasten gewöhnlich zurückhält, vorübergehend aufgehoben wird.

Es ist noch auf den vierten Punkt einzugehen, der eingangs als mögliche Ursache der Normoblastose genannt wurde. Daß im vorliegenden Fall ein Tumor im Knochenmark nicht in Frage kommt, ist klar. Jedoch ergeben sich auch hier Beziehungen, die erwogen werden müssen.

Naegeli hatte, wie schon erwähnt, angenommen, daß im Falle eines malignen Knochenmarktumors, insbesondere des Carzinoms, Normoblasten nicht allein durch mechanische Verdrängung ins Blut geraten können, sondern daß das Knochenmark auch durch Giftstoffe, die vom Tumor ausgehen, beeinflußt werden kann. Dieser Einfluß würde nach Naegeli so wirken, daß das Mark an den betroffenen Stellen 1. zu vermehrter Tätigkeit gereizt wird und 2. die Fähigkeit verliert, die unreifen Zellen festzuhalten. Das letztere läßt sich wieder mit der Annahme einer Ausschwemmungsschranke in Einklang bringen. Es wäre doch immerhin möglich, daß die vom Tumor ausgehenden Giftstoffe eine ähnliche Wirkungsweise haben wie der Schellack.

Es muß weiteren Forschungen vorbehalten bleiben, die Natur des eigentlichen Wirkstoffes im Schellack zu klären, und die genaue Art seiner Wirkung festzustellen.

Es besteht die Möglichkeit, daß bestimmte kolloidale Lösungen die bewußte Ausschwemmungsschranke herabsetzen können. Muller macht in seiner ersten Veröffentlichung anläßlich seiner Tuscheversuche dahingehende Beobachtungen. Er erzielte mit dialysierter Tusche praktisch das gleiche Ergebnis wie mit gewöhnlicher Tusche, fand aber bei dem Dialysat keine Wirkung. Daraus schloß er, daß ein „nicht dialysierbares Schutzkolloid" für die Wirkung verantwortlich zu machen ist. Er ging später bei seinen Schellackversuchen auf diese Frage nicht mehr ein. Indes handelt es sich ja auch beim Schellack um eine kolloidale Lösung.

In diesem Zusammenhang ist auch eine Veröffentlichung von Morelle von Interesse. Er erreichte durch intravenöse Injektionen von kolloidalen Schwefelverbindungen Normoblastosen ohne Vermehrung der Reticulozyten, also ohne Knochenmarksreiz, was unseren Ergebnissen entspricht.

Ob man auf diesem Wege weiterkommt oder ob man die Wirkungsweise des Schellacks auf andere Art feststellen kann, müssen spätere Versuche ergeben.

Die Annahme einer Ausschwemmungsschranke hat auf jeden Fall sehr viel für sich, gleichviel, welcher Stoff auf sie einwirkt. Wenn es gelänge, ihr Vorhandensein sicherzustellen und einen Einblick in ihr physiologisches Verhalten zu gewinnen, dann wären wir in der Beurteilung manchen pathologischen Geschehens einen kleinen Schritt weitergekommen.

Zusammenfassung.

1. Bei Kaninchen trat nach subkutanen Tuscheinjektionen von geringer Menge regelmäßig eine Normoblastose auf, die in einigen Fällen beträchtliche Höhen von 10—20 000/cmm erreichte.

2. Die Normoblastose trat nicht infolge einer Anämie auf. Zwar zeigten sich im roten Blutbild kleine Schwankungen, es war jedoch keine Gesetzmäßigkeit festzustellen.

3. Es stellte sich heraus, daß die Normoblastose durch den in der Tusche enthaltenen Schellack hervorgerufen wurde. Versuche mit Schellack hatten prinzipiell das gleiche Ergebnis. Es schien für die Schellackwirkung die Konzentration der Lösung eine Rolle zu spielen.

4. In einem Fall, in dem über längere Zeit viel Schellack injiziert wurde, kam es zu einer mäßigen Anämie und schließlich zum Exitus.

5. Auf Grund von Knochenmarksuntersuchungen, insbesondere von Untersuchungen an einem bleianämischen Tier, wird die Vermutung ausgesprochen, daß im Knochenmark eine Ausschwemmungsschranke besteht, die die Normoblasten gewöhnlich zurückhält, die aber durch die Tusche- oder Schellackinjektionen vorübergehend aufgehoben wird.

Schrifttum.

Bürger, K.: in: Schittenhelm, A.: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. II. Bd. Berlin 1925.

Klieneberger, C.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. 2. Aufl. 1927, S. 42—50.

Morelle, L.: Erythroblastische Reaktionen durch kolloidalen Schwefel. (Rev. belge Sci. méd. **3**, 1931, S. 885—890.) Zit. nach Kongr. Zentralbl. **65**, 1932, S. 622.

Muller, G.L.: Journal of Experimental Medicine, Bd. **45**, 1927: S. 319—410; S. 753—768.

Naegeli, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 5. Aufl. 1931.

Türk: zit. Bürger (u. Naegeli).

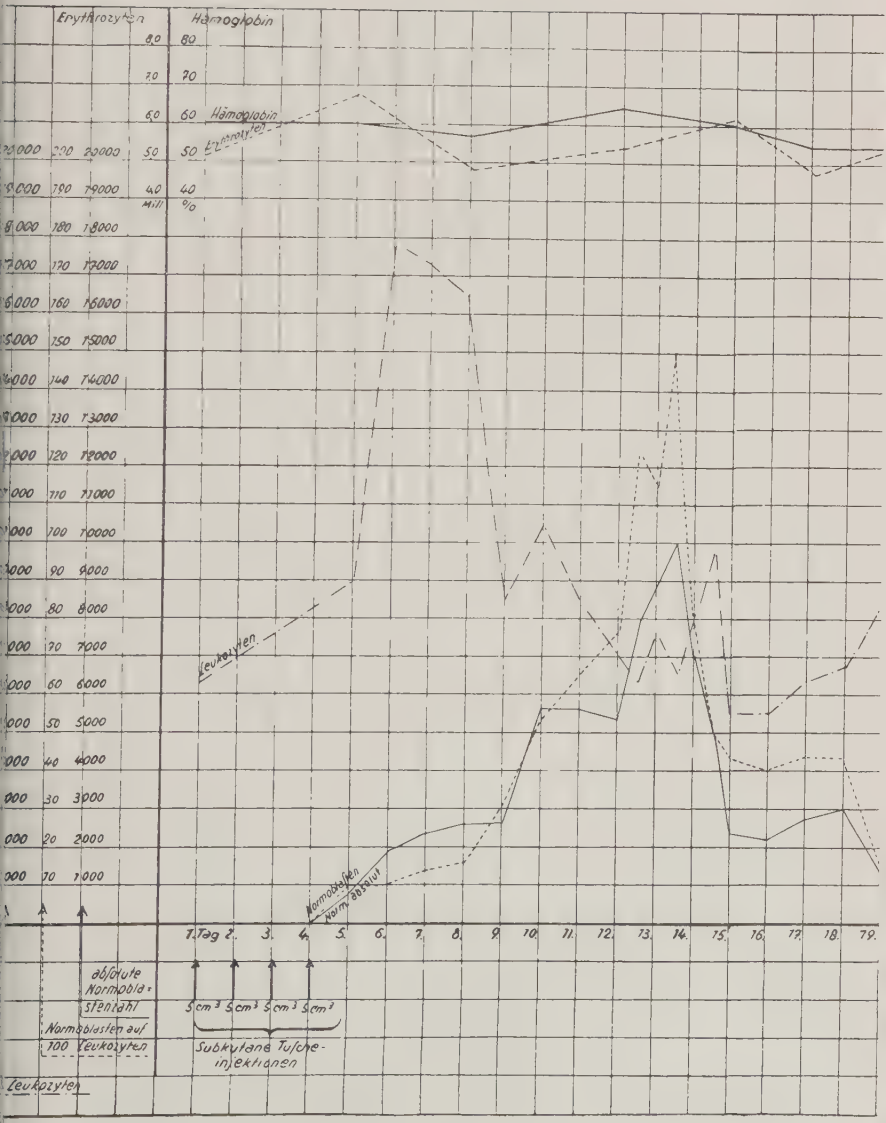
Lebenslauf.

Ich, Marie Luise Becker, wurde geboren am 2. März 1913 in Göttingen als Tochter des Assistenzarztes an der Universitäts-Frauenklinik Dr. med. Kurt Becker. Von 1919 bis 1924 besuchte ich das Karolinen-Lyzeum zu Eisenach, von 1925 bis 1931 das humanistische Karl-Friedrichs-Gymnasium zu Eisenach. Daselbst bestand ich am 2. März 1931 die Reifeprüfung.

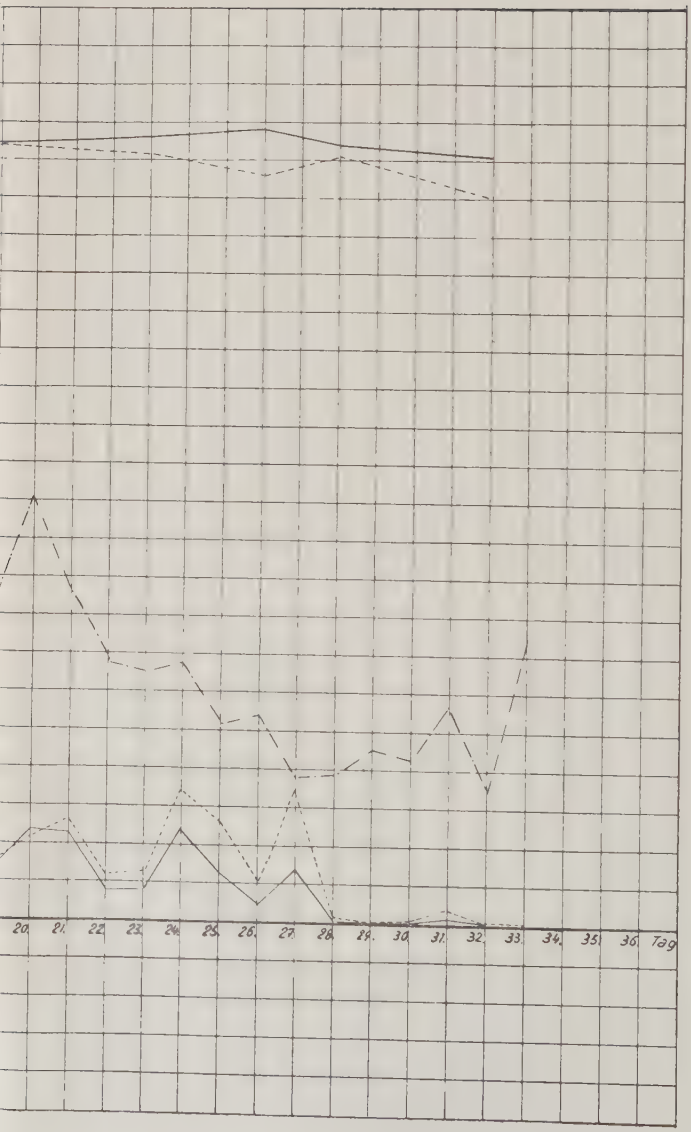
Anschließend begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Göttingen. Außer in Göttingen studierte ich in München und in Königsberg. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 19. Juli 1933 in Göttingen, die ärztliche Prüfung am 7. Februar 1937 ebenfalls in Göttingen.

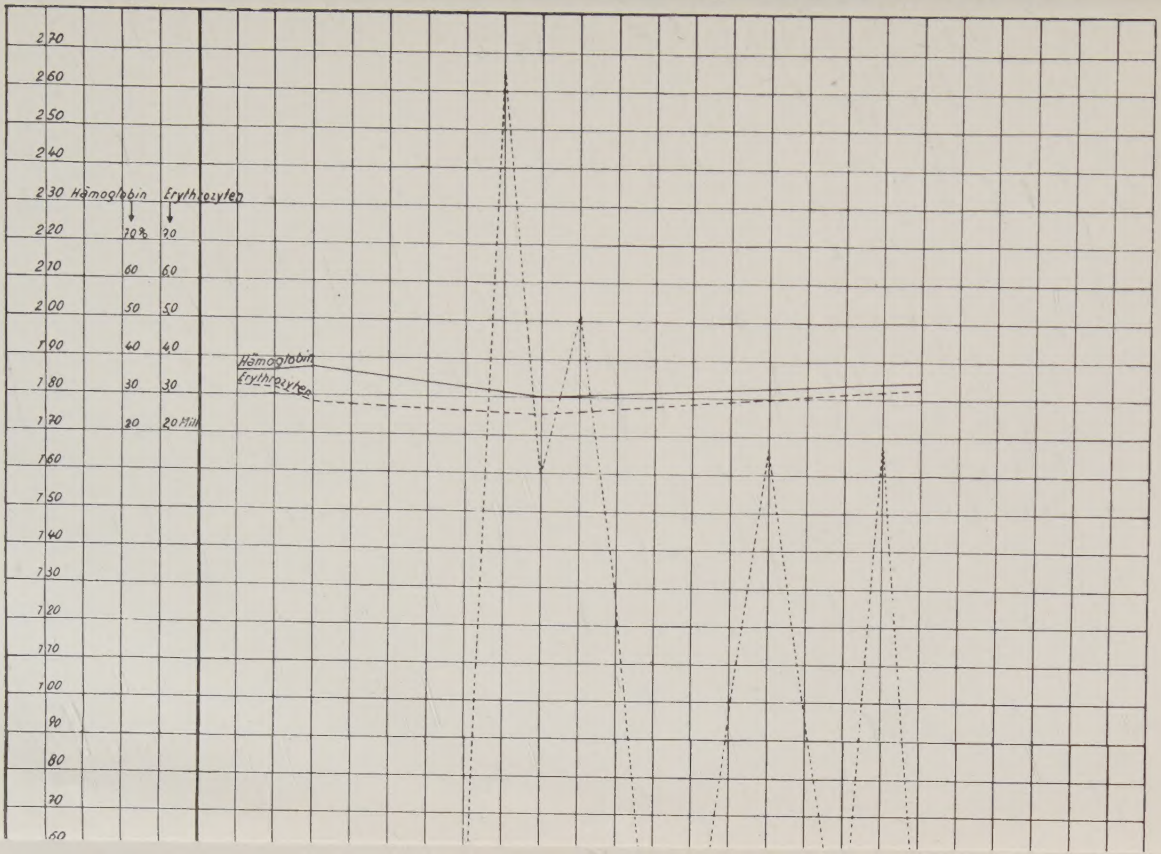
Meine Medizinalpraktikantenzeit verbrachte ich an der Kinderklinik, der Dermatologischen Klinik und der Nervenklinik der Universität Göttingen. Die Bestallung erhielt ich am 1. Mai 1938. Seit 1. September 1938 bin ich als Volontärassistentin an der Medizinischen Universitätsklinik in Bonn tätig.

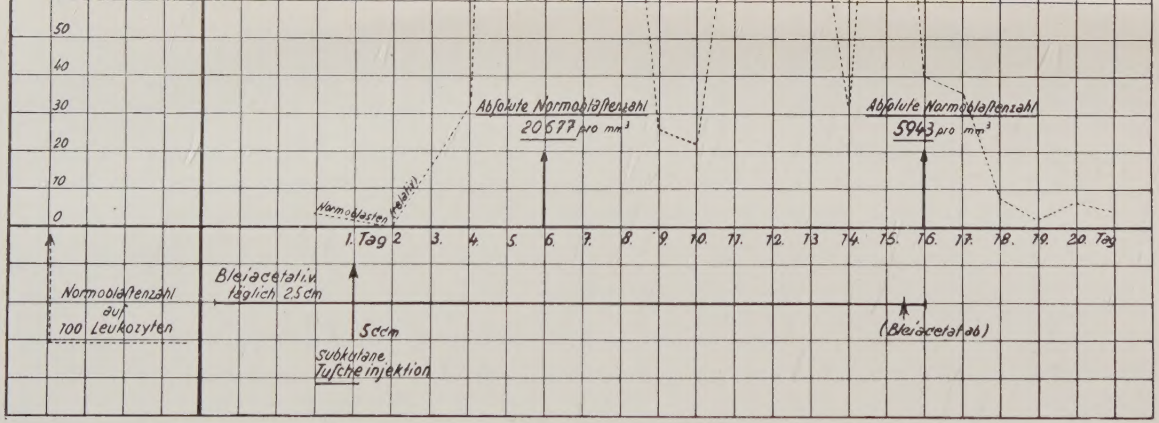
Kurve I (Tuscheversuch



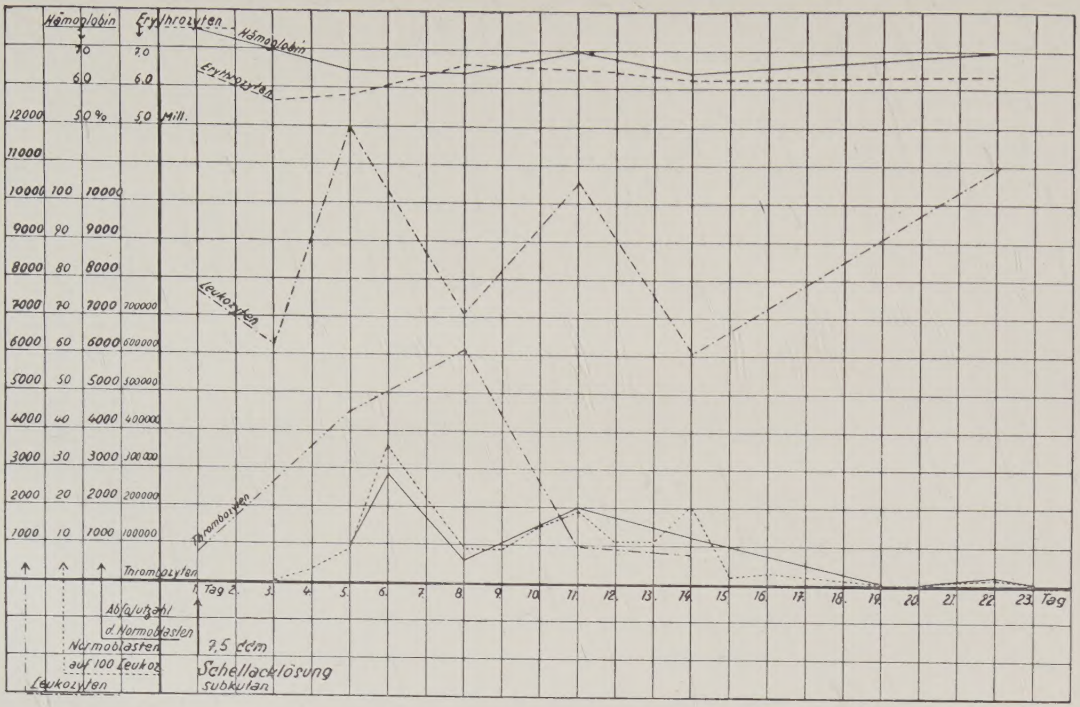
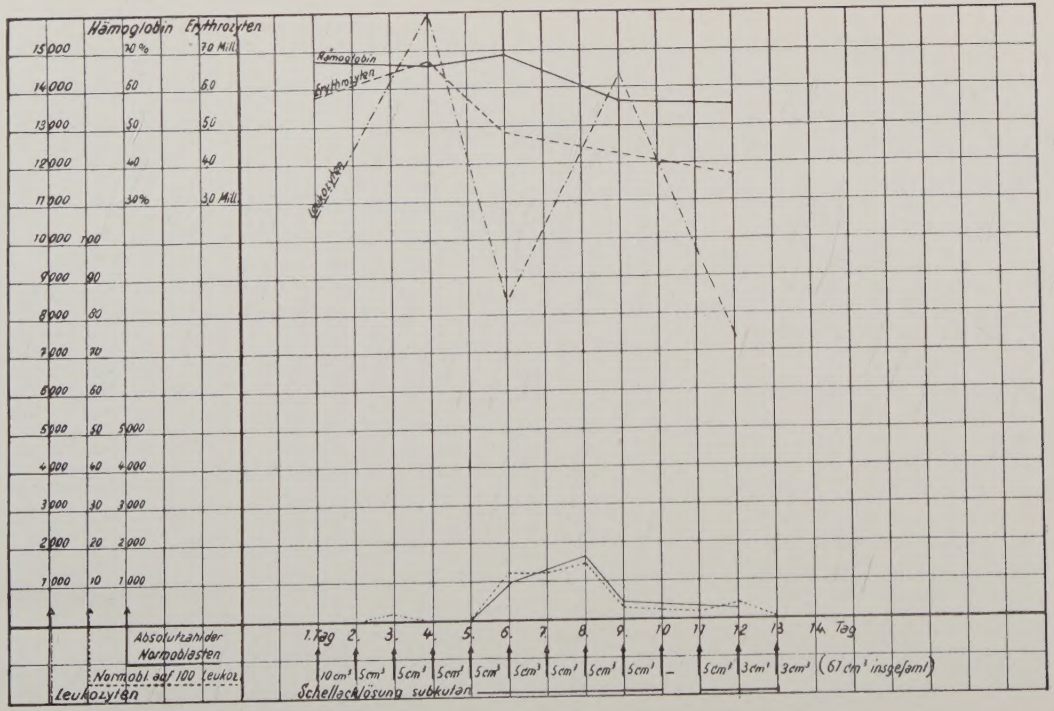
Tier 16).




270
260
250
240
230
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
Hämoglobin
Erythrozyten
70%
60
50
40
30
20
Hämoglobin
Erythrozyten
70
60
50
40
30
20 Mill


50
40
30
20
10
0
Absolute Normoblastenzahl
20677 pro mm³
Absolute Normoblastenzahl
5943 pro mm³
Normoblastenzahl
1. Tag 2 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20 Tag
Normoblastenzahl
auf
100 Leukozyten
Bleiacetat i.v.
täglich 2,5 cm
5 ccm
subkutane
Tuscheinjektion
(Bleiacetat ab)

Kurve III (Schellackversuch: Tier 200).



Kurve IV (Schellackversuch Tier 199).